

## *Acción de la propranidida sobre las arritmias ventriculares por oclusión coronaria experimental*

Por los Dres.:

R. J. STÜSSER,<sup>31</sup> A. F. VALLADARES\* y A. A. CABRERA\*

Stüsser, R. J. et al. *Acción de la propranidida sobre las arritmias ventriculares por oclusión coronaria experimental*. Rev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972.

Se provocan arritmias ventriculares en perros mediante la oclusión de algunas ramas de la arteria coronaria. Se trató a dichos animales con propranidida, un anestésico de acción rápida y breve duración, la que determinó un aumento de la frecuencia cardíaca y desaparición del ritmo anómalo por sustitución de un ritmo sinusal. Se demuestra que el efecto antiarrítmico de la droga puede estar asociado en parte al efecto cronotrópico positivo y se concluye que dos animales fallecieron en un cuadro de fibrilación ventricular posiblemente debido a un empeoramiento agudo de la isquemia cardíaca preexistente por hipotensión e hipoxia.

### INTRODUCCION

La propranidida (éster n-propílico del ácido 3 metoxi-4 (n, n-dietilcarbamoylmetoxi) fenilacético) es un anestésico general de acción rápida y breve duración, esto último debido a su catabolismo acelerado y completo por descomposición esterásica.<sup>1</sup>

Su acción ultrarrápida y de mínimos efectos posanestésicos<sup>2</sup> permite su empleo en pacientes en condiciones físicas deficientes a quienes una anestesia prolongada podría perjudicar. Igualmente es utilizada en todos aquellos procedimientos de breve duración que requieran la anestesia del paciente.

Esta droga se ha utilizado en la cardioversión por shock eléctrico<sup>3</sup> aunque no existen datos precisos en la literatura acerca de sus efectos sobre las arritmias eventualmente tratables mediante el shock.

Es conocido que la propranidida es una droga de acción antiarrítmica, potente y corta, que inhibe el escape de los marcapasos terciarios y que tiene una acción sobre el corazón, similar a la de la procaína, ya que produce depresión del tejido de conducción del miocardio ventricular.<sup>4</sup>

En este trabajo se presentan los resultados de la aplicación de la propranidina en perros portadores de arritmias ventriculares consecutivas a la oclusión coronaria aguda de algunas ramas de la arteria coronaria.

### MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 8 perros mestizos sin distinción de sexo y pesos comprendidos entre 8 y 14 kg. Se provocaron las arritmias ventriculares mediante la oclusión por ligadura de algunas ramas de la arteria coronaria anterior descendente, apareciendo los primeros extrasístoles pocas horas después de la operación y prolongándose este estado a veces hasta 72

<sup>31</sup> Dpto. de Fisiología, CNIC, La Habana, Cuba.

horas después. En este período se administró la propranidida (FBA 1420, Bayer) una vez por día durante dos o tres días en dosis únicas de 30-40 mg/kg por vía endovenosa en un lapso de 20-30 seg. Dosis menores resultaron muy excitantes para el perro. En cada experimento se tomó un EKG en segunda derivación estándar antes de la inyección de la droga y después de la misma en los siguientes intervalos: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 20 mins.

Se analizaron como parámetros la frecuencia cardíaca y la frecuencia relativa (%) de extrasístoles ventriculares. Los datos se procesaron estadísticamente.

#### RESULTADOS

Se hicieron en total 17 observaciones durante las 72 horas siguientes a la intervención quirúrgica, distribuidas de la siguiente manera: 8 observaciones el primer día, 6 observaciones el segundo y 3

observaciones el tercero. De las 8 observaciones del primer día sólo se analizaron 6, pues los dos animales restantes fallecieron al recibir la droga

desarrollando una fibrilación ventricular. En los cómputos individuales por día no aparece el tercer día por sólo haber 3 observaciones. Este día se incluye en el cómputo global. Los animales fallecidos no se incluyen en la estadística, pero son tratados en la discusión.

#### *Frecuencia cardíaca.*

Como frecuencia cardíaca se tomó el número de complejos QRS, incluyendo los extrasistólicos, expresados por minutos. La frecuencia fue mayor en el control del primer día ( $144 \pm 10.8$ ) que en el segundo día ( $132 \pm 12.8$ ) (cuadro I; Figs. 1 y 2). En general se observa una tendencia del parámetro a aumentar cada día después del sumi-

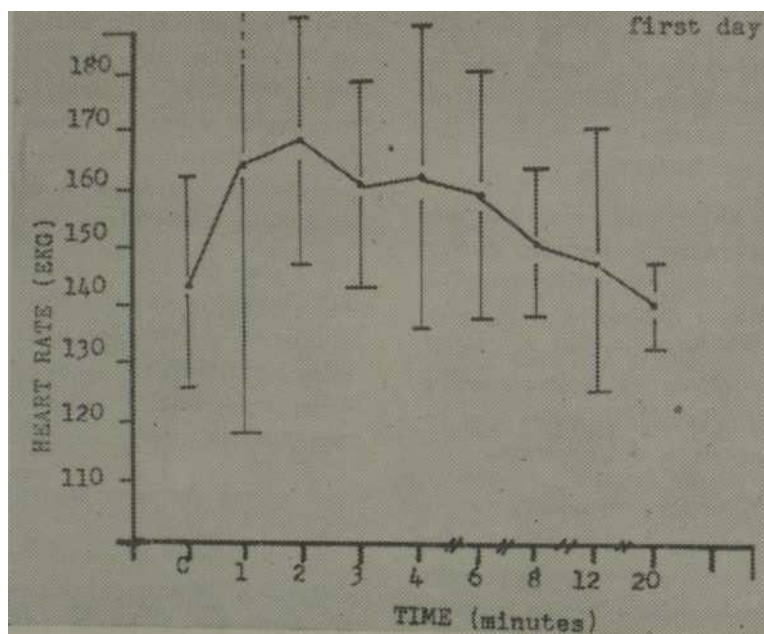
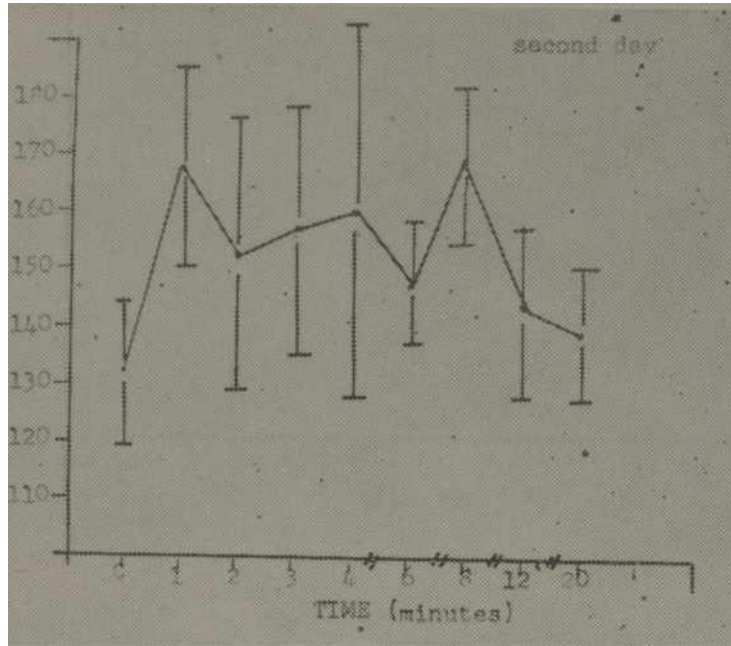


Fig. 1.



CUADRO I

FRECUENCIA DEL COMPLEJO VENTRICULAR		1er. día 2º día T O T A L							
	Control	1	2'	3'	4'	6	8	12'	20'
X	144	164	169	161	162	159	151	147	140
S	10.8	46	22.2	17.7	26.3	20.7	13.1	21.6	6.8
n	6	6	6	6	6	6	5	6	4
X	132	168	152	157	160	147	169	144	139
S	12.8	18.3	23.6	22.2	32.2	9.8	14.2	15.1	12.2
n	6	5	5	6	5	6	6	5	5
X	134	149	153	153	159	149	143	144	137
S	25.7	54.5	24.1	19.3	27.1	33.9	18.4	20.5	21.4
n	15	14	14	15	14	15	14	14	12

nistro de la propranidida. Este aumento es máximo durante el 2º seg., en los días primero y segundo, apareciendo durante el cuarto seg. en el gráfico del cómputo global de los 3 días (Fig. 3). La dispersión de los valores le resta valor estadístico a las diferencias respecto al control, pero la tendencia puede observarse en la Fig. 4 donde se ven los puntos desplazados hacia

cifras elevadas de frecuencia cardíaca.  
*Efecto antiarrítmico.*

La Fig. 5 muestra un efecto típico de la droga sobre la actividad ectópica ventricular provocada por la oclusión coronaria. La desaparición de los extrasístoles ventriculares y la sustitución de

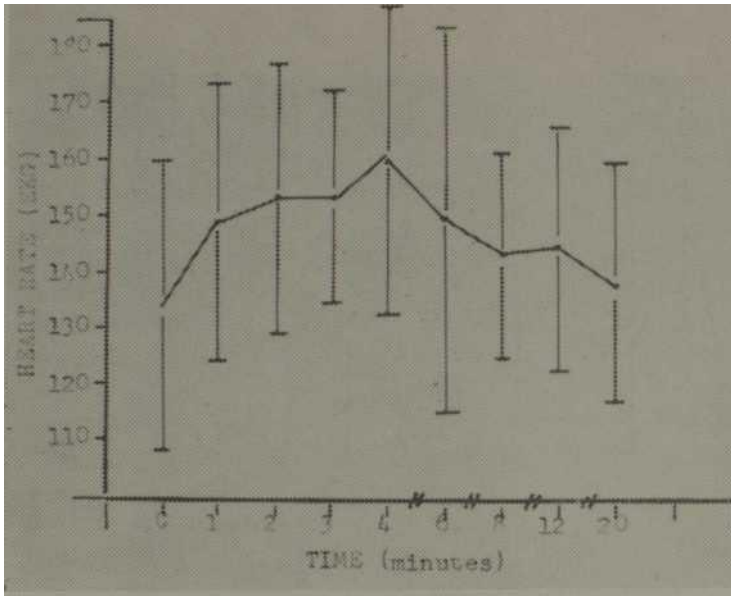


Fig. 3.

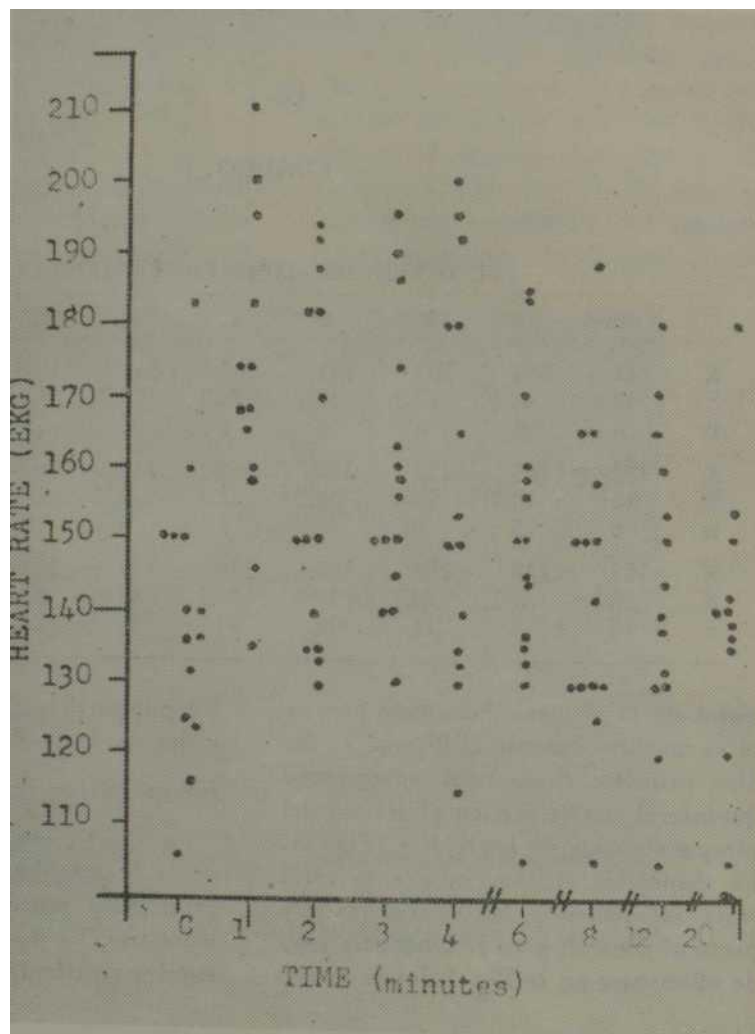


Fig. 4.

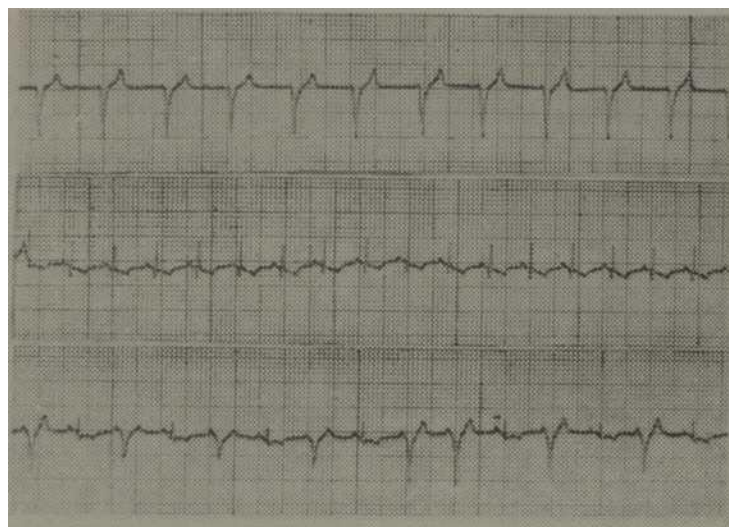


Fig. 5.

la actividad anómala por un ritmo si-nusal aparece expresada en la Fig. 6, representativa del efecto de la droga a las 24 horas de la oclusión coronaria y en la Fig. 7, a las 48 horas (ver también tabla II). Obsérvese, que el máximo efecto aparece con una incidencia mínima de extrasístoles ventriculares al minuto o dos minutos de inyectada la droga. En ambas figuras estos efectos tienen significación estadística ( $p < 0.01$ ) y ( $p < 0.02$ ) respectivamente, no así el segundo mínimo observado en la región de los 20 min. Las Figs. 8 y 9 representan los cómputos totales. Es de señalar que después del primer mínimo, el retorno a valores elevados de extrasístoles es más rápido el primer día que el segundo.

#### DISCUSION

Es evidente que existe una relación causal entre la administración de la propranidida y el aumento de la frecuencia cardíaca y la desaparición de los extrasístoles ventriculares, esto último con buena significación estadística. El efecto antiarrítmico se expresó por sustitución del ritmo ectópico por un ritmo sinusal.

*Johnstone*<sup>4</sup> ha señalado una acción sobre los focos terciarios similar a la de la procaína. Es posible que el efecto antiarrítmico sobre el corazón y los descritos sobre estructura como los barorreceptores arteriales y los receptores pulmonares de distensión,<sup>5</sup> pueden explicarse atribuyéndole mecanismos electrofisiológicos análogos.

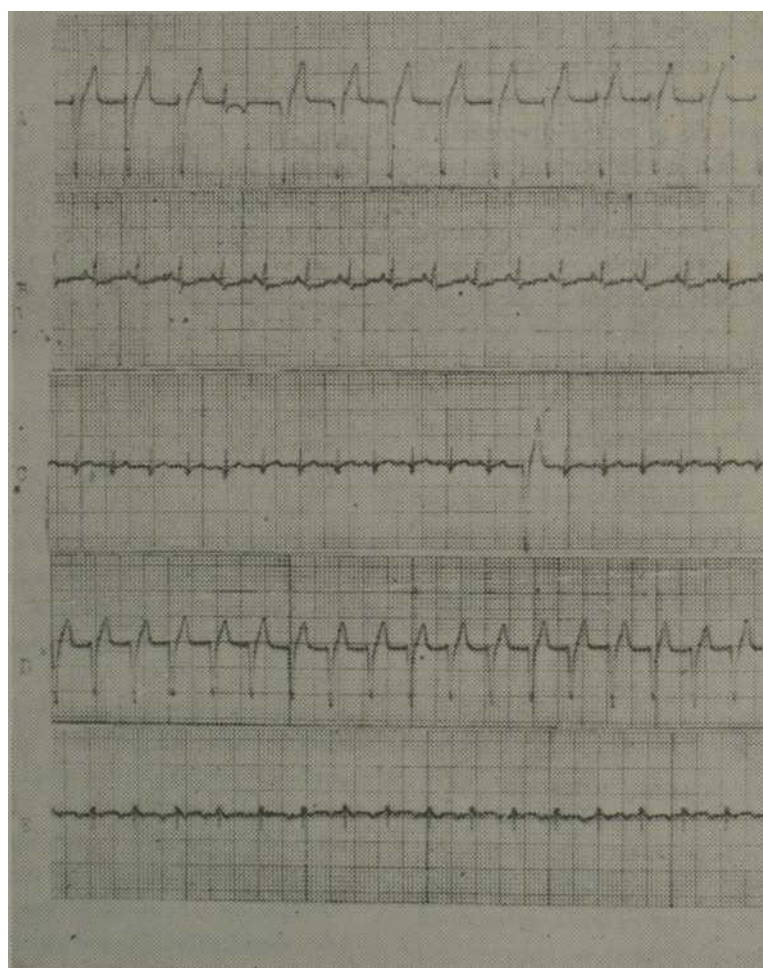
Sin embargo, dadas las propiedades de la droga de modificar la frecuencia cardíaca, pudiera suponerse que el efecto antiarrítmico estuviera asociado al efecto cronotrópico positivo. Al aumentar la frecuencia el marcapaso superior disminuiría la posibilidad de expresar la actividad del marcapaso ectópico ventricular disminuyendo o desapareciendo la extrasistolia. Ante esa posibilidad se correlacionó la frecuencia cardíaca con la frecuencia relativa de extrasístoles ventriculares (Fig. 10). La recta de regresión resultante tiene una pendiente de  $-2.2$ . El coeficiente de correlación encontrado fue de  $-0.73$  con significación estadística para  $p <$

CUADRO II

1er. día  
2º día  
TOTAL

INCIDENCIA RELATIVA DE EXTRASISTOLES VENTRICULAR

	Control	1'	2'	3'	4'	6'	8'	12'	20'
$\bar{x}$	67	0	21	26	41	60	48	67	37
S	11.4	0	30.5	41.5	45	47	46	41	35.5
n	6	6	6	6	6	6	5	6	4
$\bar{x}$	56	34	0	13	24	22	36	34	0
S	45.2	47.7	0	32.7	23	24.8	47.3	48	0
n	6	5	5	6	5	6	6	5	5
$\bar{x}$	47	11	15	15	26	33	30	41	12
S	42	31.4	21.8	33.1	34.5	40.2	43.1	45.4	25.7
n	15	14	14	15	14	15	14	14	12



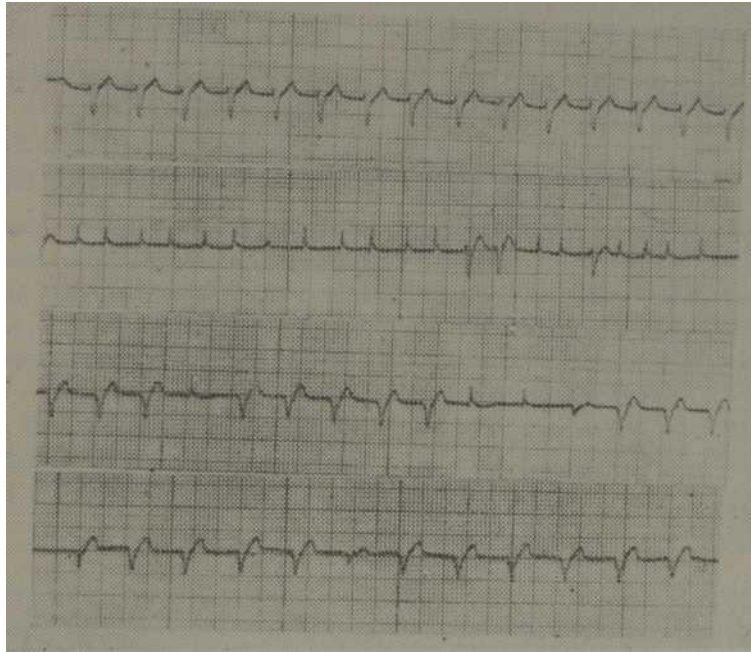


Fig. 7.

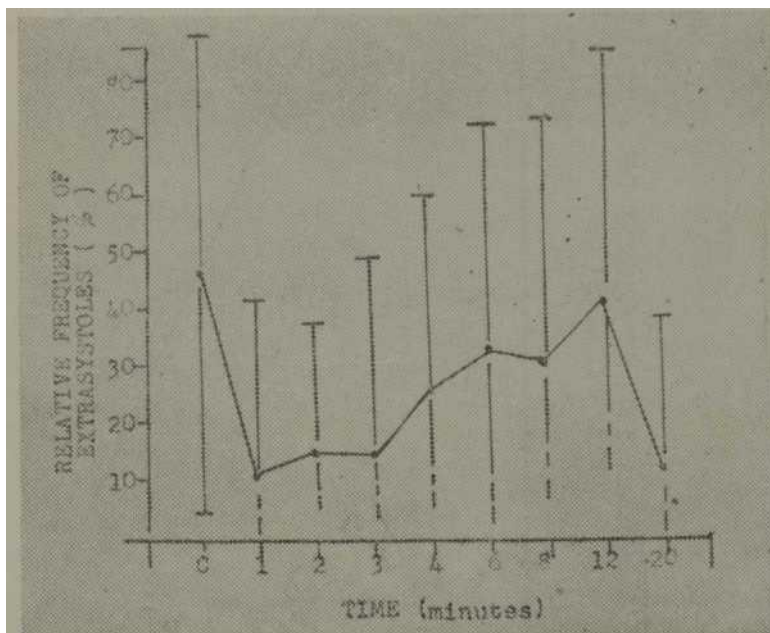


Fig. 8.

Fig. 9.

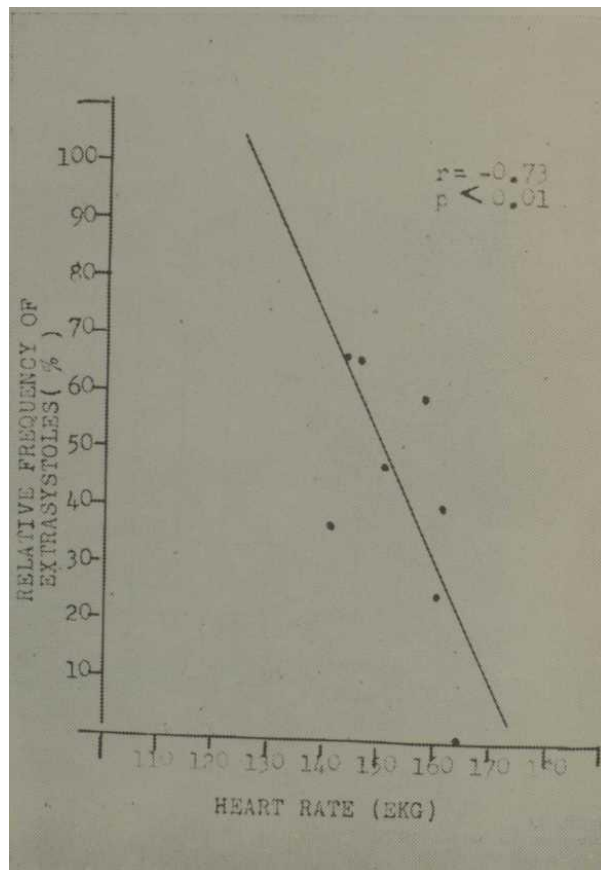
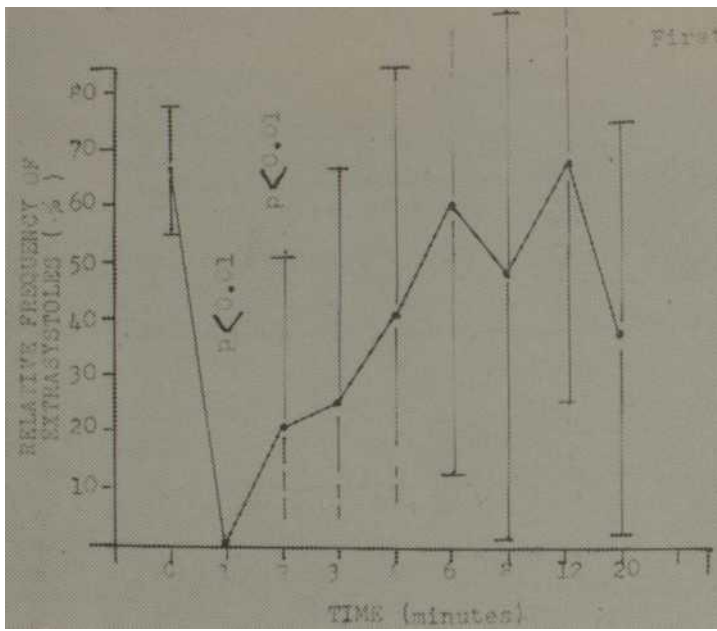


Fig. 10.



0. 01. Esto fue válido para el primer día, pero no para el segundo.

Estos resultados no permiten suponer que el efecto antiarrítmico puede estar asociado en parte, al menos, a un efecto cronotrópico positivo de la droga.

Aún carente de significación estadística, la franca disminución de la incidencia de los extrasístoles a los 20 min. de inyectada la droga quedaría por explicar. En ese momento la mayor parte de la droga estaría cataholizada encontrándose en la circulación sólo los productos de degradación. No hay evidencias hasta

ahora de que estos productos puedan tener efectos cardíacos.

Los animales fallecidos en la serie actual desarrollan un ritmo idioventricular de baja frecuencia seguido de fibrilación ventricular (Fig. 11). Uno de los animales manifestó una crisis convulsiva precediendo al ritmo idioventricular. Es posible que ambas muertes estén asociadas a una isquemia sobreaguda del miocardio, consecutiva a la hipotensión arterial y la hipoxia durante la etapa de apnea que acompaña a la droga.

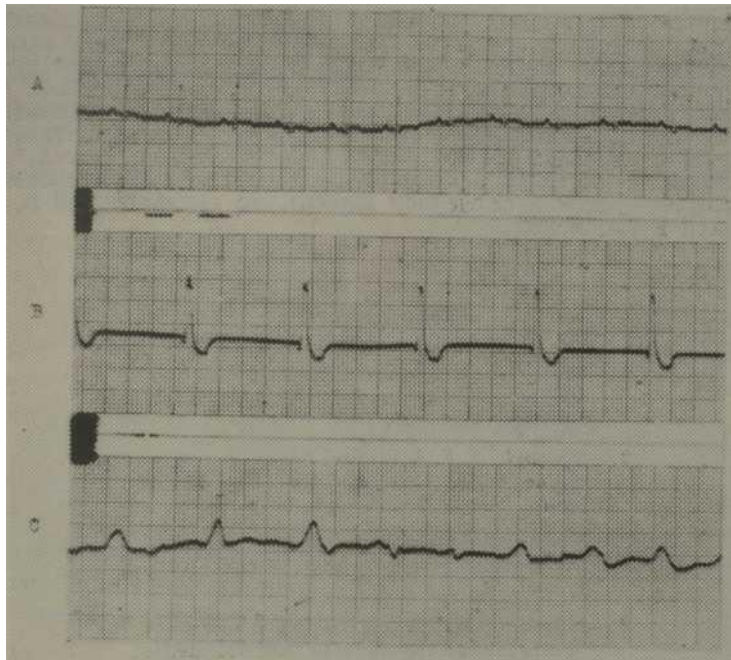


Fig. 11.

#### SUMMARY

Stüsser R. J., et al. *The action of propranidide on ventricular arrhythmias due to experimental coronary occlusion.* Rev. Culi. Med. 11: 5-6, 1972.

Ventricular arrhythmias were promoted in dogs occluding several branches of the coronary artery. Propanidid—a rapid action and brief duration anaesthetic—caused the increase of heart rate and disappearance of ventricular arrhythmias, the last ones being substituted by a sinus rhythm. It is demonstrated that antiarrhythmic effect can be associated, in some extent,

to a drug chronotropic effect. Two animals developed ventricular fibrillation and died. This fact is likely due to an acute impairment of the pre-existing cardiac ischaemia as a consequence of arterial hypotension and hypoxia

#### RESUME

Stüsser R. J., et al. *Action de la propranidide sur les arythmies ventriculaires par occlusion coronaire expérimentale*. Rev. Cub. Med. 11: 5-6. 1972.

Des arythmies ventriculaires dans des chiens ont été provoquées par l'occlusion de quelques branches de l'artère coronaire. Ces animaux ont été traités avec propranidide, un anesthésique d'action rapide et de brève durée. Cet anesthésique a déterminé une augmentation de la fréquence cardiaque et la disparition du rythme sinusal. On montre que l'effet antirythmique de la drogue peut être associé en partie, à l'effet chronotrope positif. Deux de ces animaux sont morts dans un cadre de fibrillation ventriculaire, dû possiblement à une péjoration aiguë de l'ischémie cardiaque préexistante par hypotension et hypoxie.

#### PE3EME.

CTyccep P. X., и «п. JIeHcTBHe nponpaKioTvia Ha BeHTpmcymapHHe appyT—  
BHJH BH3BaHH BeHTpHKyjIHpiGie ap:ITMHK y COOaK BOCpeICTBOM OKK-1IK)3IQ1 He- kotoihx BeTBeü BeHe'HOii apTepziü.yKa3aHHKx si-ibothhx Jie'vm nporroaHum- ajjou - aHeCTe3Hpyimee cpeaCTBO óHCTporo beectbeh 2 KpaTKOñ ipobojdkh- Tejn>HocTii.Ha3BaHHoe cpeaxBO onpesejiuio ynememe ceDae'cioa ^acrora h npeKpaneHae HenpaEiüiiKoro pzTMa,3aMeHaa ero ciiHycoBHM phtmom.óOKa- 3UBaeTCH, hto nnoT^BopHTiiiraHoe neiicTBHe ^ei<aocTba r.iojxeT óhtb cBH3aHO HaCTMMHO C nOJIIOCTejTBHHM XUOHOTpOIIHHM fleSCTBHeM. 33KJimaéTCñ .ÍTO íBa SKBOTHHX ywepjio C KapTHHOñ BeHTpHKyjIHpHOH \$Kdp2üUDmra,B03HOXHO BCjie- acTBHe ocTporo xyjnneiaH cepae^Hoñ mDeMKny2te cymecTByKmeM b cbh3h c r0noTeH3neñ O runoKHeft.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1- —Doenicke, A. Anesthetics con inducción sin barb'túricos. Miinehener Medizinische Wo-ch- enschrift. 108 : 2615, 1966.
- 2- ynands, J. E. A Clinical Study of propra\* nidide (FBA, 120). The Canadian Anaes- thetist Society Journal 12: 587, 1965.
3. —Stocker, L. Anaesthesia methods for eléctrica! rardioversion Anaestliesit (Berl.) 18: 1, 1969.
4. —Johnstone, M. The cardiovascular effects of Propranidide. A study in radiotelemetric Anaesthesia 23: 180, 1968.
5. —Zindler, M. Cardiovascular effecis of Propranidide. Acta Anaesthegiologica Sean- dinavica 17; 59, 1965.